

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1921

THÈSE

N°

559

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

PAR

Jean LEROY

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE

DES

HÉMOGLOBINURIES  
DU PALUDISME

*Président : M. LETULLE, Professeur*

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUVE & C<sup>ie</sup>, ÉDITEURS

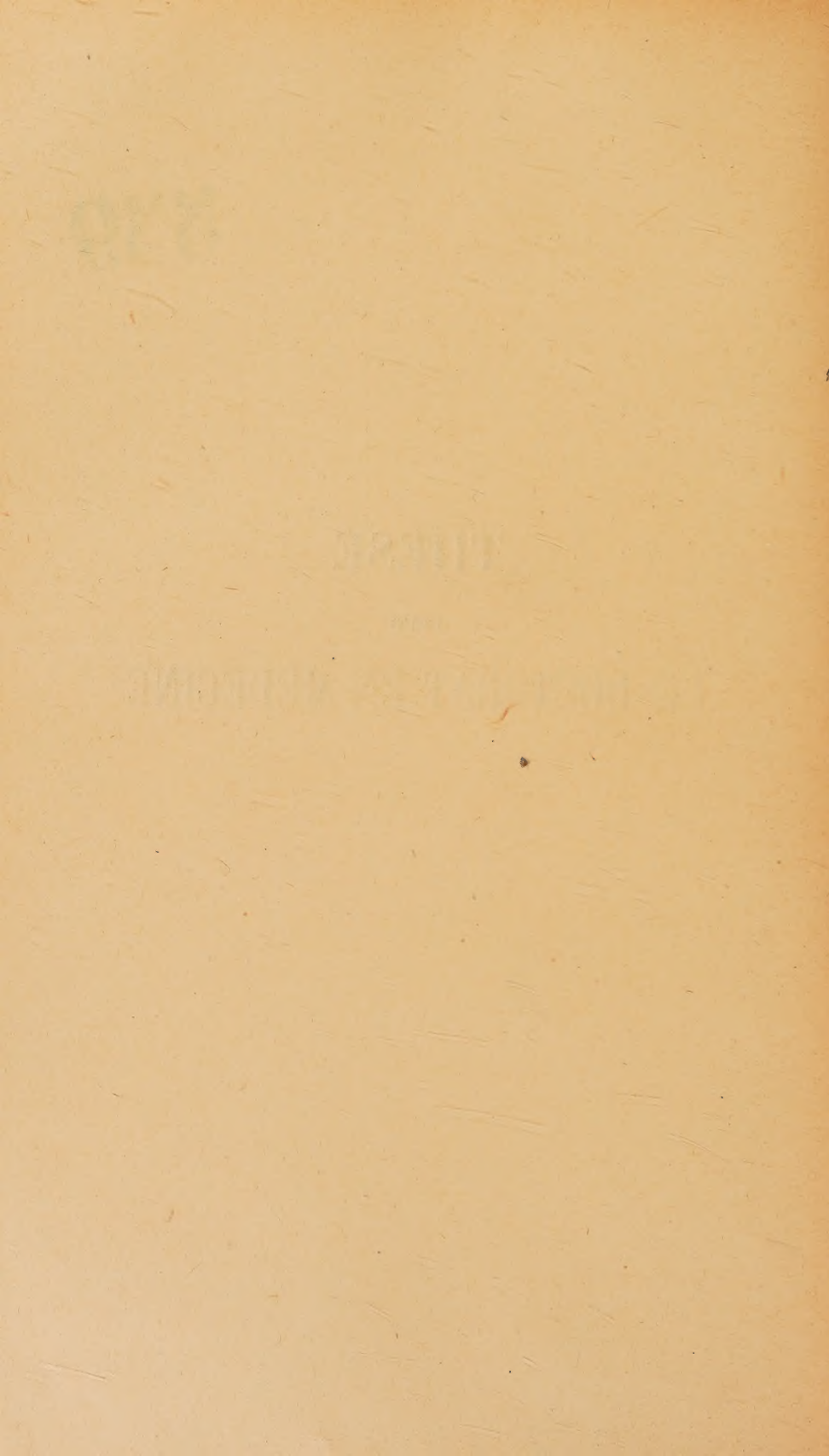
45, rue Racine, 15

1921



559

THÈSE  
POUR  
LE DOCTORAT EN MÉDECINE



FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

---

ANNÉE 1921

THÈSE

N° —

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

PAR

Jean LEROY

---

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE

DES

HÉMOGLOBINURIES  
DU PALUDISME



---

*Président : M. LETULLE, Professeur*

---

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUBE & C<sup>ie</sup>, ÉDITEURS

15, rue Racine, 15

---

1921

# FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

LE DOYEN : M. ROGER  
ASSESEUR : G. POUCHET  
PROFESSEURS

|                                                                        |                |
|------------------------------------------------------------------------|----------------|
| Anatomie. . . . .                                                      | MM. NICOLAS    |
| Anatomie médico-chirurgicale . . . . .                                 | CUNEO          |
| Physiologie. . . . .                                                   | Ch. RICHET     |
| Physique médicale . . . . .                                            | ANDRÉ BROCA    |
| Chimie organique et Chimie générale . . . . .                          | DESGREZ        |
| Bactériologie . . . . .                                                | BEZANCON       |
| Parasitologie et Histoire naturelle médicale . . . . .                 | BRUMPT         |
| Pathologie et Thérapeutique générales. . . . .                         | MARCEL LABBÉ   |
| Pathologie médicale . . . . .                                          | RENON          |
| Pathologie chirurgicale. . . . .                                       | LECENE         |
| Anatomie pathologique. . . . .                                         | LETULLE        |
| Histologie. . . . .                                                    | PRENANT        |
| Clinique thérapeutique chirurgicale . . . . .                          | PIERRE DUVAL   |
| Pharmacologie et matière médicale . . . . .                            | POUCHET        |
| Thérapeutique . . . . .                                                | CARNOT         |
| Hygiène . . . . .                                                      | BERNARD        |
| Médecine légale. . . . .                                               | BALTHAZARD     |
| Histoire de la médecine et de la chirurgie . . . . .                   | MENETRIER      |
| Pathologie expérimentale et comparée. . . . .                          | ROGER          |
| Clinique médicale. . . . .                                             | ACHARD         |
|                                                                        | WIDAL          |
|                                                                        | GILBERT        |
|                                                                        | CHAUFFARD      |
| Hygiène et clinique de la 1 <sup>re</sup> enfance . . . . .            | MARFAN         |
| Clinique des maladies des enfants. . . . .                             | NOBECOURT      |
| Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale. . . . . | DUPRÉ          |
| Clinique des maladies cutanées et syphilitiques. . . . .               | JEANSELME      |
| Clinique des maladies du système nerveux. . . . .                      | PIERRE MARIE   |
| Clinique des maladies contagieuses . . . . .                           | TEISSIER       |
| Clinique chirurgicale . . . . .                                        | DELBET         |
|                                                                        | GOSSET         |
|                                                                        | LEJARS         |
|                                                                        | HARTMANN       |
| Clinique ophtalmologique . . . . .                                     | DE LAPPERSONNE |
| Clinique des maladies des voies urinaires. . . . .                     | LEGUEU         |
| Clinique d'accouchements . . . . .                                     | BAR            |
|                                                                        | COUVELAIRE     |
|                                                                        | BRINDEAU       |
| Clinique gynécologique. . . . .                                        | J.-L. FAURE    |
| Clinique chirurgicale infantile . . . . .                              | AUGUSTE BROCA  |
| Clinique thérapeutique. . . . .                                        | VAQUEZ         |
| Clinique d'Oto-rhino-laryngologie. . . . .                             | SEBILEAU       |

## AGRÉGÉS EN EXERCICE

|               |                   |             |              |
|---------------|-------------------|-------------|--------------|
| MM.           |                   |             |              |
| ABRAMI        | DUVOIR            | LARDENNOIS  | RATHERY      |
| ALGLAVE       | FISSINGER         | LELORIER    | REITTERER    |
| BASSET        | GARNIER           | LEMIERRE    | RIBIERRE     |
| BAUDOUIN      | GOUGEROT          | LEQUEUX     | RICHAUD      |
| BLANCHETIERRE | GREGOIRE          | LEREBoullet | ROUSSY       |
| BRANCA        | GUENIOT           | LERI        | ROUVIERE     |
| CAMUS         | GUILLAIN          | LEVY-SOLAL  | SCHWARTZ(A.) |
| CHAMPY        | GUILLEMINOT       | MATHIEU     | TANON        |
| CHEVASSU      | HEITZ-BOYER       | METZGER     | TERRIEN      |
| CHIRAY        | JOYEUX            | MOCQUOT     | TIFFENEAU    |
| CLERC         | LABBE HENRI       | MULON       | VILLARET     |
| DEBRE         | LAIGNEL-LAVASTINE | OKINCZYC    |              |
| DESMAREST     | LANGLOIS          | PHILIBERT   |              |

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'École a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A LA MÉMOIRE DE MON PÈRE  
ET DE MA MÈRE

A MA GRAND'MÈRE

A MA SCEUR

A MA FEMME ET A MES ENFANTS

MEIS ET AMICIS

A M. le Professeur LETULLE

Professeur d'Anatomie pathologique  
à la Faculté de Médecine de Paris  
Médecin honoraire des hôpitaux  
Officier de la Légion d'honneur

*Qui nous a fait le grand  
honneur d'accepter la prési-  
dence de notre thèse.*

A MES MAITRES DE L'ÉCOLE DE MÉDECINE  
D'AMIENS

A MES PROFESSEURS DE LA FACULTÉ  
DE MÉDECINE DE PARIS



CONTRIBUTION A L'ÉTUDE  
DES  
HÉMOGLOBINURIES DU PALUDISME

---

On observe au cours du paludisme un syndrome caractérisé cliniquement par une hémoglobinurie brusque accompagnée d'ictère et qui résulte d'un processus hémolytique rapide et intense.

Ce syndrome est le plus souvent observé aux colonies. Il accompagne alors les accès de la période secondaire du paludisme. Il a été décrit par Kelsch et Wiener sous le nom de fièvre bilieuse hémoglobinurique.

Quant à la cause même de ce processus hémolytique elle est encore très discutée.

Tandis que certains auteurs, parmi lesquels Manson et Billet, le considèrent comme une maladie autonome, dont le germe est encore ignoré, on tend aujourd'hui davantage à admettre le rôle du paludisme, celui-ci évoluant d'une manière pernicieuse.

Enfin le rôle de la quinine a été longuement étudié, alors que Koch considère le processus hémolytique comme relevant uniquement de la quinine, d'autres auteurs et en particulier Stephens et Christophers pensent que l'action de la quinine est indirecte et qu'elle ne peut agir qu'à la faveur d'une altération du sang résultant du paludisme.

Nous avons eu l'occasion d'observer récemment le cas suivant :

Un malade qui avait eu des crises d'hémoglobinurie à la suite d'ingestion de quinine entre dans le service à l'hôpital Boucicaut. Après l'avoir étudié nous lui avons fait prendre en une seule fois, les trois grammes de quinine qui au cours d'accès déterminaient chez lui une hémoglobinurie. Celle-ci ne s'est pas produite. Nous montrerons les modifications sanguines qui ont résulté de cette ingestion de quinine et nous pensons que ce cas négatif peut apporter une contribution à l'étiologie des hémoglobinuries paludéennes.

#### OBSERVATION

M... Alfred, 30 ans. Célibataire.

Les antécédents de ce malade sont peu chargés. Quelques angines banales dans l'enfance, aurait eu la scarlatine à l'âge de 4 ans, pas d'albuminurie consécutive, pas de rougeole.

En 1911 il part au régiment, à Lunéville. Là, il fait une crise dysentérique typique avec douleurs, tenesme, selles muco-sanglantes. Une série de piqûres d'émétine, renouvelée lors d'une deuxième crise amène la rétrocession rapide des accidents. Le malade ensuite voit son état s'améliorer complètement. Pendant la guerre, il fait la campagne de Salonique mais ne présente pendant son séjour en Orient aucun accès de paludisme. Ce séjour dure un an, il rentre en France le 8 octobre 1917.

Le jour de son débarquement, il entre à l'hôpital de Marseille où il fait un accès palustre typique avec les trois stades

de: frisson, chaleur, sueurs. On le traite par la quinine à haute dose.

Il est impossible de savoir quelle périodicité ont eu les accès et la quantité de quinine qui fut ingérée.

Il signale au cours de ces accès une sensation douloureuse au niveau des lombes, véritable coup de barre, accompagné de frissons et suivi après un délai de dix-huit à vingt-quatre heures d'une émission d'urine brunes, rougeâtres; puis tout disparaît au bout de trois ou quatre jours, après la dernière prise de quinine.

En 1918, le malade fait un deuxième accès typique pour lequel il prend deux cachets de quinine de 0 gr. 50. Même tableau clinique que précédemment. Douleurs lombaires et urines brunes, le tout disparaissant en vingt-quatre heures.

En juin 1919, troisième accès et chose capitale, le malade s'étant aperçu que la quinine lui donnait des douleurs lombaires et des urines brunes s'abstient d'en prendre et se traite cette fois avec de l'aspirine. Les douleurs lombaires et les modifications urinaires ne se produisent pas.

Le 25 avril 1921, le malade fait son quatrième accès : frissons, tremblement, chaleur et sueurs.

Le malade pour couper cet accès intense prend en une heure trois grammes de quinine entre 10 et 11 heures du matin.

Il a rapidement des sensations vertigineuses, du bourdonnement d'oreilles, et subitement vers 12 h. 30 il se sent plié en deux par une douleur lombaire atroce, véritable coup de barre, au point que courbé, et lui est impossible de se redresser. Cette douleur a persisté un certain temps, puis les urines sont devenues foncées, noirâtres, « comme du café,

dit-il, et non comme du sang ». Cette coloration s'est maintenue assez longtemps, on la constatait encore lors de son entrée à l'hôpital.

En présence de cette histoire si typique racontée par le malade, où à chaque accès traité par la quinine survenait une crise hémoglobinurique alors qu'au cours d'un accès traité par l'aspirine rien n'était survenu, nous avons cherché quel pouvait être le rôle de la quinine, en dehors de tout accès palustre. Pour ce faire nous avons examiné complètement le sang de notre malade avant toute ingestion, puis, après ingestion de 3 grammes de quinine nous avons cherché quelles modifications sanguines pouvaient apparaître.

Nous nous sommes demandés également si le malade ayant pris à Salonique des petites doses de quinine à titre préventif, n'était pas sensibilisé et si l'ingestion de ce médicament ne déterminait pas un bouleversement colloïdal, jugé par un choc hémoclasique, lequel pouvait être à l'origine du processus hémolytique, au même titre que le choc hémoclasique provoqué par le froid au cours de l'hémoglobinurie paroxystique *a frigore* tel que le fait a été démontré par MM. Widal, Abrami et Brissaud.

*Examen du sang* (1). — Le 4 mai, avant toute prise, nous avons pratiqué :

1. Nous tenons à remercier M. J. Hütinel, interne des hôpitaux, de toute son assistance pour ces divers examens, et des documents qu'il a bien voulu nous confier.

1° *Une résistance globulaire.* — Celle-ci a été faite selon la technique exposée par M. Weissembach dans sa thèse sur les modifications du sérum sanguin au cours des anémies. Elle nous a donné les résultats suivants :

Hémolyse initiale à 0,48 pour 100 l'hémolyse étant au 1/50.

Hémolyse moyenne à 0,46 pour 100, le taux de l'hémolyse étant au 1/5.

Hémolyse totale à 0,36 pour 100, avec disparition complète du culot au fond du tube, ce culot étant réduit à un mince anneau (stade annulaire d'Etienne May).

2° *La recherche des lysines* nous a donné des résultats plus intéressants. Si nous avons pu constater l'absence d'auto et d'isolysines, soit en opérant à la température ordinaire, soit en pratiquant l'épreuve au froid de Donath et Landsteiner, par contre avec la technique de Widal et Weissembach nous avons pu mettre en évidence une isosensibilisatrice. La réaction était franchement positive dans le tube n° 1, le sérum avait une couleur rubis, alors que tous les tubes témoins étaient intacts.

### 3° *Numération globulaire et formule :*

|                      |           |
|----------------------|-----------|
| Globules rouges..... | 4.220.000 |
| Globules blancs..... | 20.400    |

#### Formule leucocytaire :

|                              |    |          |
|------------------------------|----|----------|
| Polynucléaires neutrophiles. | 69 | pour 100 |
| — éosinophiles.              | 3  | —        |
| Grands mononucléaires.....   | 7  | —        |
| Moyens mononucléaires.....   | 17 | —        |
| — lymphocytes.....           | 4  | —        |

donc formule sensiblement normale.

*La recherche des hématozoaires* est restée absolument

négative soit que la recherche ait eu lieu sur lames étalées, soit en goutte épaisse selon la technique de M. Marchoux.

Comment interpréter ce fait ? Deux hypothèses peuvent être invoquées. Le malade fait de très rares accès, la quinine prise à haute dose amène la stérilisation du sang ou bien il s'agit de tierce bénigne et les formes de résistance disparaissent du sang périphérique en même temps que les schizontes.

Ajoutons que l'hémoglobine au Tallqwist était à 70 o/o.

*Examen clinique.* — Celui-ci nous montrait un malade amaigri, fatigué, fortement pigmenté surtout dans les régions découvertes, sur les organes génitaux et sur les paupières. Le foie n'était pas sensiblement augmenté de volume, par contre la rate était percutable sur cinq travers de doigts. Elle était douloureuse spontanément avec irradiations vers la base gauche, probablement dues à un certain degré de périsplénite. On pouvait noter encore un subictère au niveau des conjonctives. Les urines le 6 mai étaient foncées, ne contenant pas d'urobiline.

Chez ce malade le 10 mai nous avons recherché quel était le rôle de la quinine dans la genèse de ses crises d'hémoglobinurie.

La marche de l'opération fut la suivante :

*Le 10 mai, 1<sup>re</sup> à 9 h. 20 :*

|                           |           |
|---------------------------|-----------|
| Globules rouges . . . . . | 4.640.000 |
| Globules blancs . . . . . | 12.800    |
| Hématozoaires . . . . .   | 0         |

2<sup>o</sup> à 9 h. 50 : prise de 3 grammes de quinine par la voie buccale.

Aussitôt après la prise de quinine, nous avons recherché

s'il se produisait un choc hémoclasique. Le résultat a été franchement positif.

|          | Globules blancs | Tension artérielle |
|----------|-----------------|--------------------|
| 9 h. 55  | 24.400          |                    |
| 10 h.    | 22.400          |                    |
| 10 h. 10 | 18.600          | 15/9               |
| 10 h. 20 | 23.400          |                    |
| 10 h. 35 | 19.400          |                    |
| 10 h. 45 | 10.600          | 14/8               |
| 10 h. 55 | 14.800          |                    |
| 11 h. 10 | 17.400          |                    |
| 11 h. 20 | 22.800          |                    |
| 11 h. 35 | 22.000          | 15/8               |

La recherche de la coagulation a montré que celle-ci au début du choc se faisait en deux minutes ; à 11 h. 10 c'est-à-dire au moment où les phénomènes de choc commençaient à disparaître, elle se faisait en deux minutes et demie.

3<sup>e</sup> à 11 h. 55 une heure après le choc.

*Résistance globulaire :*

|                   |                 |
|-------------------|-----------------|
| Hémolyse initiale | à 0,40 pour 100 |
| Hémolyse moyenne  | à 0,36 — 100    |
| Hémolyse totale   | à 0,28 — 100    |

*Recherche des lysines :*

Pas d'auto ni d'isolysines.

Présence de l'isosensibilisatrice.

4<sup>e</sup> à 14 h. 30.

*Résistance globulaire :*

|                   |                 |
|-------------------|-----------------|
| Hémolyse initiale | à 0,40 pour 100 |
| Hémolyse moyenne  | à 0,36 — 100    |
| Hémolyse totale   | à 0,30 — 100    |

Toujours pas d'autolysine ni d'isolysine.

Présence de l'isosensibilisatrice.

Ajoutons que, après coagulation du sang du malade, le sérum présentait une coloration absolument normale. Jamais nous n'avons pu constater d'*hémoglobinémie*.

Au point de vue clinique, seulement quelques vertiges, de forts bourdonnements d'oreilles, mais pas de douleurs lombaires. Les urines sont recueillies toutes les deux heures. Pas d'hémoglobinurie.

*Le lendemain 11 mai.* — Le malade est revu le matin, sa nuit a été calme, ses urines sont plus foncées que la veille, leur examen décèle de l'urobiline, on ne trouve pas d'acides biliaires.

La résistance globulaire donne :

Hémolyse initiale à 0,48 pour 100

Hémolyse moyenne à 0,42 —

Hémolyse totale à 0,38 —

Isosensibilisatrice toujours présente.

Les globules rouges sont à : 4.420.000

Les globules blancs sont à : 20.800

Pour résumer, nous voyons par ces divers examens que l'ingestion de trois grammes de quinine a déterminé chez ce malade un choc hémoclasique des plus nets.

Les globules blancs étant tombés de 24.400 à 10.600 pour remonter ensuite à 22.800, tout ceci dans le court espace de temps de une heure et demie.

Par contre la quinine n'a déterminé aucune modification de la résistance globulaire le jour même de son ingestion : ce n'est que le lendemain que la résistance est passée de 0,40 pour 100 à 0,48, il y a donc eu une légère chute, qui s'est accompagnée d'urobilinurie, mais on ne peut parler d'hémolyse, étant donné que ces chiffres ne présentent pas un écart suf-

fisant et que nous restons dans des chiffres absolument normaux.

Notre malade se présentait donc comme un ancien paludéen qui au cours d'accès palustres traités par la quinine faisait un syndrome clinique d'hémoglobinurie, mais chez lequel l'ingestion d'une forte dose de quinine en dehors de tout accès ne déterminait aucun trouble soit clinique, soit sanguin.

### Le syndrome bilieuso-hémoglobinurique

Celui-ci se produit dans les circonstances les plus diverses. Le cas le plus typique est l'hémoglobinurie paroxystique *a frigore*. L'observation de Mesnay peut être considérée comme la plus schématique.

Brusquement à la suite d'un refroidissement, un malade est pris de frisson, de douleurs lombaires très vives, puis une ou deux heures après, il y a émission d'urines qui deviennent de plus en plus foncées pour arriver à prendre une teinte presque noire. Les urines après la crise qui dure vingt-quatre à trente-six heures se décolorent progressivement jusqu'à ce qu'il apparaisse une nouvelle crise semblable.

L'évolution se fait vers la guérison complète ou vers la mort qui résulte alors de l'anurie. Le myosis, la dyspnée à type Cheyne-Stokes sont les témoins de l'urémie.

Dans les urines, on trouve de l'albumine, et surtout de l'hémoglobine, des cylindres hyalins, mais

par la centrifugation on ne trouve pas de globules rouges.

Dans le sang, le nombre des hématies diminue, on doit rechercher les stigmates de régénération sanguine, la résistance des hématies aux solutions hypotoniques, et l'auto-agglutination des hématies.

Avant l'hémoglobinurie, le sérum prend une couleur rubis du fait de l'hémoglobinémie, enfin les propriétés lytiques du sérum sanguin sont mises en évidence par l'épreuve de Donath et Landsteiner dont Widal-Abrami et Brissaud ont fixé une technique précise.

Les recherches récentes de Widal-Abrami et Brissaud ont ajouté à ce syndrome sanguin la constatation d'un choc hémoclasique survenant aussitôt après l'exposition du malade au froid. La colloïdoclasie constante explique la mise en liberté des lysines dans le sérum sanguin. Ces faits observés au cours de l'hémoglobinurie paroxystique *a frigore* nous aideront à comprendre les hémoglobinuries du Paludisme.

### Le rôle hémolytique de la quinine

On peut dans une certaine mesure, juger du rôle de la quinine dans les processus hémoglobinuriques, en étudiant la résistance globulaire des malades soumis au traitement quinique. En effet, entre l'hémoglobinurie et l'ictère hémolytique il n'y a qu'une différence de degré, un processus plus ou moins rapide.

Le rôle hémolytique de la quinine fut étudié tout d'abord par Vincent et Dopter, puis par Rieux qui montrèrent que les paludéens en évolution ont une résistance globulaire diminuée et que cette hyporésistance des hématies s'exagère lorsque les malades prennent de la quinine.

L'étude de ces faits a été reprise en 1918 par MM. Baur, Bocca et Tulasme, à la Société médicale des hôpitaux. Leurs recherches ont donné les résultats suivants :

Les Paludéens en accès, non soumis au traitement quinique présentent une diminution notable de la résistance globulaire, quelle que soit la forme de paludisme qu'ils présentent. Cette diminution est beaucoup plus manifeste lorsque les malades prennent de la quinine, qu'il s'agisse de paludéens apyrétiques ou en accès. En examinant ces faits on voit que les paludéens sans accès ou avec accès, mais non soumis à la quinine ne présentent que peu ou pas de diminution de la résistance globulaire.

Les chiffres donnés par MM. Baur, Bocca et Tulasme sont en effet presque tous normaux, d'autant plus que la résistance fut recherchée par le procédé des hématies déplasmatisées de Widal, Abrami et Brulé. Sur les 8 cas observés, un seul hémolyse à 0,52 o/o. Les autres sont des hémolyses initiales à 0,48, 0,50 ce qui pour Troisier (in article du traité de Gilbert et Weinberg) constitue des chiffres sensiblement normaux.

Les Paludéens en accès ou apyrétiques soumis au

traitement par la quinine présentent par contre une diminution beaucoup plus nette de leur résistance globulaire. Sur 11 malades examinés, 4 avaient une hémolyse initiale à 0,56 ou 0,54, les autres chiffres oscillaient entre 0,48 et 0,52.

Enfin les mêmes auteurs ont étudié expérimentalement chez les chiens l'action hémolysante de la quinine. Les résultats de leurs recherches sont les suivants :

« Un chien griffon du poids de 14 kilogr. reçoit 3 grammes de quinine en injection sous-cutanée, soit 0 gr. 214 de quinine par kilogramme. La résistance globulaire qui était normale (0,54 0/0) au début de l'examen tombe à 0,60 quatre heures après la piqûre. La quinine a donc eu dans ce cas un rôle hémolytique des plus nets. Une seconde expérience a donné les mêmes résultats que la première.

La quinine semble donc avoir un rôle hémolytique. Quel est donc son rôle et son mode d'action au cours d'un processus d'hémolyse massive comme une crise hémoglobinurique. C'est ce que nous avons cherché à mettre en évidence en étudiant le malade dont l'observation est relatée ci-dessus.

Théoriquement, trois cas peuvent se présenter. La quinine agit quand elle est donnée chez un paludéen en accès, son rôle s'associe alors à celui de l'hématozoaire. Elle agit seule, deux faits alors peuvent se présenter, ou bien il n'y a qu'une question de quantité du médicament ingéré, et si la quantité seule intervenait on pourrait à son gré produire une

hémoglobinurie en faisant varier la dose, ou alors elle agit par un processus d'anaphylaxie, déterminant un choc hémoclasique, une hétéro-colloïdoclasie.

Cette colloïdoclasie met en liberté une hémolysine qui se fixe sur les globules rouges et détermine une hémolyse massive.

L'observation que nous avons relatée nous a montré que si l'ingestion de quinine a provoqué un choc hémoclasique très net, aucune hémoglobinurie n'est apparue. La dose que nous avons donnée était de 3 gr. Le malade attribuait à cette dose exagérée les accidents présentés par lui antérieurement. Notre expérience est donc superposable aux faits décrits par Jean Camus qui n'a pas pu produire d'hémoglobinurie en intoxiquant les animaux par les sels de quinine.

### Le rôle hémolytique du paludisme

A la suite des travaux de Widal-Abrami et Brulé sur les ictères hémolytiques acquis, l'étude de la résistance globulaire au cours du paludisme fut entreprise.

Sacquepée (Société médicale des hôpitaux, 1908) considère les manifestations cliniques présentées par les paludéens en accès répétés, comme étant dus à un ictère hémolytique. M. Chauffard dans la *Semaine médicale* schématise ces faits et décrit le syndrome spléno-hépatique du paludisme.

Les volumes de la rate et du foie varient en sens inverse, le foie subissant une hypertrophie temporaire pendant que la rate diminue. La maladie évolue en trois stades, d'abord une splénomégalie très marquée qui ne tarde pas à rétrocéder, puis le foie s'hypertrophie, devient douloureux ; dans les urines on trouve de l'urobiline en excès ; dans les matières fécales on trouve de fortes proportions de stercobiline. Donc ictère acholurique et plétochromique. Enfin dans une troisième phase le foie diminue de volume, le taux des urines augmente rapidement. Ces dernières sont de moins en moins colorées ; il y a crise urinaire. Donc il y a : Splénomégalie, hépatomégalie, crise urinaire et M. Chauffard conclut en disant : « On ne peut qu'être frappé des ressemblances très grandes que ce syndrome spléno-hépatique présente avec le syndrome aujourd'hui bien connu des ictères hémolytiques. C'est qu'en effet comme l'a récemment montré M. Sacquepée chez deux malades, au cours de l'évolution du paludisme aigu se montre un véritable ictère hémolytique acquis. »

Ces recherches furent complétées par les travaux de M. Netter (*Presse médicale*, 3 décembre 1917) qui insiste sur l'hyper-résistance au cours des accès et de Garin-Girard qui montrent au contraire une hypo-résistance au moment des accès, avec résistance normale pendant la période apyrétique. Etienne May, enfin (Société médicale des hôpitaux, 22 février 1918), employant la technique qu'il a

préconisée dans sa thèse, arrive aux conclusions suivantes : « Les hématies se fragilisent sous l'action de l'hématozoaire dans la période qui sépare deux accès. Il n'est pas nécessaire pour cela que l'hématozoaire soit présent dans le sang circulant et l'hyporésistance n'est pas liée à la présence d'hématies parasitées. Il s'agit probablement d'une fragilisation progressive avec destruction globulaire nulle ou peu marquée ; en effet du début à la fin de la période apyrétique le nombre des hématies subit d'habitude une légère augmentation. Survient l'accès, la destruction globulaire devient brusquement considérable ; elle porte surtout sur les globules fragiles et ceux-ci étant détruits, la résistance tend à revenir à la normale, parfois même à la dépasser légèrement. »

De plus la fragilité globulaire reste minime et n'atteint pas les chiffres que l'on rencontre habituellement au cours des ictères hémolytiques.

Nous devons ajouter que malgré ces diminutions de la résistance globulaire, observées au cours du paludisme, les ictères hémolytiques sont une rareté au cours de cette maladie ; il s'agit presque toujours d'ictères atypiques dus à une légère insuffisance de la cellule hépatique comme le prouvent l'urobiline et les acides biliaires décelés dans l'urine.

\*  
\*   \*  
\*

Mais à côté de ces minimes processus hémolytiques on observe au cours du paludisme des *hémoglobinuries* dues à une hémolyse massive.

**Hémoglobinuries palustres.** — Celles-ci se présentent en clinique sous plusieurs types. Disons tout d'abord qu'elles sont exceptionnelles en France et s'observent surtout aux colonies chez des malades très infestés par l'hématozoaire.

*La forme légère* : survient au cours d'une série d'accès palustres qui affectaient au début la forme simple ou bilieuse. L'accès se produit normalement mais au cours de l'accès on voit apparaître, tout d'abord une violente douleur lombaire, véritable coup de barre pliant les malades en deux et correspondant au passage d'une grosse quantité d'hémoglobine au niveau des reins, puis la coloration foncée des urines apparaît, le tout durant de vingt-quatre à trente-six heures. Ce sont surtout ces cas qui ont été attribués à la quinine par Tomaselli et de Grocio. L'observation que nous publions en est un exemple typique qui montre d'une manière schématique que la quinine à elle seule est incapable de produire pareil syndrome d'hémoglobinurie.

*Les formes graves* peuvent entraîner la mort en suivant trois évolutions (Castaigne et Chiray, *Les maladies des reins*) :

Dans un premier type la fièvre prend un caractère remittent ou continu. Les phénomènes bilieux dominent la scène et le malade qui continue à émettre des urines contenant de l'hémoglobine meurt dans le collapsus ;

Dans une seconde variété, à la suite d'une hémoglobinurie, les urines deviennent rares, la respiration

prend le type Cheyne-Stokes, on constate une dyspnée *sine materia* et le malade meurt dans le coma ;

Enfin l'évolution peut être encore plus grave (Dieulafoy et Widal), l'anurie s'installe après une courte phase d'hémoglobinurie et le malade meurt dans le coma.

\* \* \*

Tels sont les types d'hémoglobinurie dus à une hémolyse intense, observés au cours du paludisme. Sans nous occuper pour le moment du rôle de l'hématozoaire ou de la quinine, nous insisterons sur leur pathogénie. Des travaux récents ont porté sur deux ordres de recherches :

- 1° L'étude du sang et du processus hémolytique ;
- 2° Le rôle de l'anaphylaxie.

### 1° Etude des modifications sanguines

Celles ci furent précisées par :

MM. Armand Delille, Paiseau et Lemaire (Société médicale des hôpitaux, 15 juin 1917).

Ces auteurs montrent tous les types que peuvent présenter les hémoglobinuries du Paludisme et ils insistent notamment sur les cas frustrés, véritables formes de transition entre l'ictère et les hémoglobinuries.

La durée de l'Impaludisme est en général longue, l'accès hémoglobinurique survenant au cours du paludisme secondaire, chez des malades ayant pris

antérieurement de la quinine. L'hémoglobinurie apparaît en général vingt-quatre heures après le début de l'accès et se termine soit par la guérison, les urines devenant progressivement plus claires, soit par l'urémie avec myosis, Cheyne-Stokes et coma.

Les examens pratiqués par ces auteurs ont donné les résultats suivants :

*Les urines* : pendant la crise, elles contiennent toujours de l'hémoglobine, mais pas de globules, ni stroma. S'il se produit une crise de guérison, on voit apparaître des cylindres, et des leucocytes qui indiquent le retour à la perméabilité des tubes urinaires.

*Les examens du sang*, nous fournissent les renseignements suivants :

Diminution toujours rapide du nombre des globules. Les sujets sont déjà des anémiques. Dès le début de la crise les globules sont au-dessous de 3 millions, après la crise ce chiffre peut en deux ou trois jours descendre au-dessous de 1 million.

Le plasma prélevé au début contient toujours de l'hémoglobine, parfois en fortes proportions, au point qu'il est franchement rose ; plus tard il ne contient plus que des pigments biliaires en excès.

Le taux de l'hémoglobine dans le sang tombe dès le début plus rapidement que le nombre des globules rouges ; il atteint en général 30 o/o de la normale et peut même descendre plus bas.

La résistance globulaire, une fois la crise déclarée, est toujours augmentée, comme s'il ne restait que

des globules plus résistants : en effet l'écart est faible entre les résistances maxima et minima. Au contraire quand les globules ont pu être prélevés au moment de la crise, les auteurs ont constaté une diminution de la résistance. Elle était alors à 0,70 0/0

Les auteurs, nommés ci-dessus, ajoutent à ces troubles, la constatation de la leucopénie habituelle au paludisme, d'une anémie à type palustre avec quelques hématies granuleuses et quelques troubles de la coagulation du sang.

Le processus de la crise hémoglobinurique se fait en plusieurs étapes. Dans une première phase il y a une destruction globulaire massive qui se produit vraisemblablement dans le torrent circulatoire, puis l'hémoglobine mise en liberté est transformée par le foie en pigments biliaires, mais le seuil d'excrétion de l'hémoglobine étant rapidement dépassé, cette substance est éliminée en nature par les reins dont elle encombre les tubes contournés.

MM. Ameuille, Sourdel et Marcorelle (Société médicale des hôpitaux, 31 mai 1918) ont rapporté un nouveau cas de bilieuse hémoglobinurique.

### OBSERVATION

Notre malade, un jeune soldat de vingt-deux ans, était arrivé en Macédoine en décembre 1916. Le premier accès ne se montre pas avant le mois d'août 1917, et il ne fut hospitalisé qu'en septembre pour accès fébriles qui présentaient l'amorce du syndrome auquel il a succombé : hyperthermie, douleurs épigastriques, vomissements, subictère.

Rapatrié en décembre 1917, il continue, même une fois rentré en France, à Nice, sa série d'accès du même type, à raison de un, tous les huit ou quinze jours. En février 1918, on en observe un, avec hémoglobinurie franche. Comme cet accès n'a pas différé des précédents, il est légitime de penser que tous ont dû s'accompagner au moins d'hémoglobinémie légère.

La série des accès continue sur le même rythme : mais c'est seulement à la fin de février 1918 que nous commençons à observer le malade. Il a des accès de fièvre à peu près hebdomadaires avec poussée de subictère sans hémoglobinurie (l'hémoglobinémie n'a pas été recherchée à ce moment).

Dans l'intervalle des accès, le foie, la rate sont légèrement augmentés de volume et l'on perçoit au sommet gauche des signes de bronchite diffuse et des frottements à la base du même poumon.

Le dernier accès a débuté le 1<sup>er</sup> mai. Dans l'après-midi la température monte à 40 degrés, le malade n'est pas encore jaune, il a un teint terreux ; son foie est un peu plus gros, douloureux, sa rate augmente brusquement de volume jusqu'à déborder les côtes de 8 centimètres.

Le 2 mai, la température retournée le matin au voisinage de la normale, remonte dans l'après-midi.

L'ictère apparaît, avec douleur précordiale, et vomissements. Le malade n'urine pas de la journée, et en le sondant vers le soir, on lui retire 60 centimètres cubes d'urines rouges, chargées d'hémoglobine.

Le 3 mai, il reste hypothermique toute la journée à 36°6. On ne peut lui retirer que 25 centimètres cubes d'urine par cathétérisme. Il est agité, anxieux, la respiration prend le

type de Cheyne-Stokes ; il y a diarrhée persistante, abondante, des selles claires, bilieuses, sans odeur. Le foie est moins gros.

Les deux jours suivants la température tombe à 35°3, les urines restent aussi peu abondantes, et le malade meurt avant la fin du cinquième jour de sa poussée.

Pendant cet ultime accès, la température a présenté un aspect particulier. elle est montée à 40 degrés les après-midi des deux premiers jours. Puis à partir du troisième jour, elle est devenue franchement et progressivement hypothermique jusqu'à la mort.

Les hématozoaires du sang ont subi une évolution parallèle ; nous les avons suivis sur des lames prises quatre fois par jour. Extrêmement nombreux et d'aspects les plus variés (sans sortir du cycle du *Plasmodium Vivax*) pendant les quarante-huit premières heures, ils ont complètement disparu dès le matin du troisième jour. Ils paraissent avoir disparu non seulement de la circulation, mais aussi de l'organisme tout entier, car on n'en trouve pas à l'autopsie, sur des frottis multiples de rate, et de moelle osseuse. Nous n'avons rencontré en tout et pour tout qu'un petit schizonte sur un frottis de foie. On peut se demander s'ils n'ont pas été victimes du processus d'histolyse auquel ont succombé, d'après nos numérations, 50 p. 100 des globules rouges du sang.

Notre malade est mort, semble-t-il, d'anurie et d'urémie. La veille de sa mort, son taux d'urée sanguine était de 6 gr. 57 après avoir passé par les chiffres de 2 gr. 60 et 4 grammes. Sans doute on a pu lui retirer quelques centimètres cubes d'urine par cathétérisme urétral, mais pratiquement il est

resté anurique malgré de copieuses injections de sérum adrénaliné.

Un certain nombre des symptômes qu'il a présentés appartiennent à la série urémique : les vomissements et la diarrhée, les sueurs profuses, la céphalée, l'agitation et l'angoisse, le rythme respiratoire de Cheyne-Stokes. Il a gardé presque jusqu'au dernier moment sa pleine connaissance.

Son anurie rappelle assez les anuries d'origine mécanique, en fait elle y est nettement rattachable, car sur les coupes histologiques du rein, les glomérules se montrent absolument normaux, les tubes sont très bien conservés et ne présentent d'autres lésions qu'un peu de dilatation de leur lumière et la présence d'un peu de pigment ferrugineux dans les cellules pariétales.

L'oblitération porte sur les tubes de Bellini qui sont tous oblitérés par des blocs ocreux, ne donnant pas les réactions du fer ; il s'agit probablement de dérivés peu solubles de l'hémoglobine. On en avait une idée par l'examen de l'urine vésicale, très chargée en hémoglobine et déposant rapidement une substance rougeâtre distincte de l'acide urique et des urates, probablement elle aussi dérivé hémoglobinique peu soluble.

Le liquide contenu dans la vessie ne portait pas de traces de l'action rénale, en ce sens que les éléments autres que l'hémoglobine s'y trouvaient à très faible concentration. Si l'on réfléchit que pendant les derniers jours l'urée du sang était au taux de 4 à 6 grammes, que les selles en éliminaient à la concentration d'environ 2 gr. 70, et que dans l'urine, urée et chlorures se sont maintenus à une concentration de 2 à 4 grammes, on voit que l'urine ne contenait guère plus

d'éléments salins que les selles, qu'elle en contenait moins que le sang, et qu'elle a été éliminée, non pas après que le rein eut agi en concentrant ses éléments, mais comme si elle avait filtré péniblement à travers une membrane à peine perméable, comme elle l'a fait à travers la paroi intestinale.

L'étude des modifications sanguines a donné dans ce cas les résultats suivants :

Hémoglobinémie intense au début, qui a baissé ultérieurement d'une manière appréciable. L'origine de cette hémoglobinémie est une hémolyse massive comme l'ont montré les numérations sanguines.

Le sang ne contenait ni auto, ni isolysines.

La résistance globulaire aux solutions salines a donné des résultats paradoxaux. L'hémolyse se faisait entre 0,34 et 0,28 pour 100. Elle était donc augmentée vis-à-vis des solutions salines.

Mais avec des *sérums hémolytiques* il fallait environ huit fois moins d'hémolysine, pour hémolyser les globules rouges de ce malade, que pour une quantité égale de globules rouges de trois sujets normaux qui avaient été pris comme témoins.

En résumé l'étude des modifications sanguines a montré que l'on se trouvait en présence d'un processus hémolytique brutal, aboutissant à une hémoglobinémie précoce, bientôt suivie d'hémoglobinurie ; on observe une baisse marquée des globules rouges. Dans le sang persistent des hématies résistantes et seul l'examen de la résistance globulaire pratiqué avec des sérums hémolytiques spécifiques a donné à

MM. Ameuille, Sourdel et Marcorelle des résultats concluants.

## 2° Le rôle de l'auto-anaphylaxie

Comparant la bilieuse hémoglobinurique du paludisme, à l'hémoglobinurie paroxystique *a frigore* dont la pathogénie a été si bien mise au point par M. Widal, Abrami et Brissaud, M. Porak (Société médicale des Hôpitaux, 31 mai 1918) conclut de deux cas observés par lui au rôle de l'auto-anaphylaxie dans la pathogénie de la bilieuse hémoglobinurique.

### OBSERVATION I

P. H..., âgé de quarante-trois ans. Depuis vingt mois en Macédoine. Ictère bénin, sans fièvre, peu de temps après son arrivée à Salonique. Un accès de paludisme en décembre 1916. Depuis décembre 1916 aucun malaise. Le 10 juin, à 10 heures, frissons violents. Température, 40°. Pendant l'accès les urines sont rouges. Le 11 juin, ictère. Température, 40°3. Pouls 130. Hémoglobinurie sans hématurie.

Vomissements bilieux ; quatre comprimés de quinine sont vomis. A 17 heures, injection intra-veineuse de 0 gr. 50 de quinine.

Le 12 juin, Ictère jaune citron. La rate déborde le rebord costal de deux travers de doigt et elle est dure comme du bois. Le foie déborde aussi, mais n'est pas dur.

Tremblements de la langue et des doigts. Asthénie extrême. Bruit de galop, langue blanche et rouge sur les bords.

Température : 38° à 8 heures, 38°2 à 10 heures, 38°6 à 15 heures, 39°1 à 21 heures.

Pouls 110 à 10 heures.

Urines. Volume de vingt-quatre heures : 1 lit. 200, rouges vin de porto.

Le 13 juin. Ictère formé. Vomissements verdâtres. Selles liquides très fréquentes, de couleur grise. Dyspnée et polypnée (30 respirations dans une minute), essoufflement. Douleurs épigastriques, Température 36 degrés, pouls incompatible, pupilles normales.

Urines : volume de douze heures (nuit du 12 au 13 juin, 100 centimètres cubes.

Dans la matinée du 13, le malade ne pisse plus.

Mort à 13 heures.

Recherches de laboratoire : le 12 juin, globules rouges 1.800.000. Sédiments urinaires : cylindres hyalins et leucocytes.

Résistance globulaire normale.

Aucune action lytique du sérum, ni sur les globules rouges normaux déplasmatisés, ni sur les globules rouges de notre malade.

Coagulation du sang en trois minutes, sans redissolution du caillot.

Mononucléose et leucopénie.

Rares schizontes sur frottis.

*Autopsie*, le 13 juin. Rate très volumineuse se déchirant facilement, de couleur rouge vineux.

Foie hypertrophié et de couleur jaune. La vésicule biliaire contient une pâte biliaire épaisse et vert foncée.

Rein, de volume normal, légèrement congestionné.

Poumon, ne présente aucune lésion récente.

Adhérences pleurales siégeant au niveau du diaphragme du côté droit.

Les glandes surrénales et le corps thyroïde sont normaux.

*Examen histologique.* — *Rate* : réaction folliculaire à lymphocytes jeunes ; près de l'artère centrale du follicule, atteinte de peri artérite, il y a par places des cellules d'apparence épithéliale, entourées de lymphocytes.

Dans les cordons de Billroth : macrophages nombreux, chargés de pigments et pigments libres entre les cellules. Hyperplasie de la trame, dans les cordons et dans les follicules. Présence de schizontes. Les sinus veineux vides, sont entourés de fibrilles en anneaux, plus développées que normalement.

*Foie* : les cellules hépatiques sont normales ; leurs noyaux sont de dimension inégale ; le pigment siége dans une partie très limitée du cytoplasma des cellules à la périphérie du lobule. Dilatation des canalicules biliaires. Hypertrophie et surcharge pigmentaire de l'endothélium vasculaire. Dans l'espace porte : infiltration embryonnaire et hypertrophie des fibres élastiques. Quelques cellules géantes typiques. Gros amas de pigments libres ou inclus à l'intérieur des mononucléaires. Un schizonte endoglobulaire très net, sur préparation à l'hématoxyline au fer.

*Rein* : ni congestion, ni hémorragie, glomérules normaux. Les tubes contournés sont presque tous très bien conservés avec leur bordure en brosse : les contours cellulaires sont plus nets que normalement. De très rares tubes droits sont obstrués par des cylindres hyalins, à strates concentriques quelquefois et souvent teintés de rose. Les cylindres granu-

leux sont exceptionnels. Le pigment s'accumule dans les veines ; par places, il est abondant autour des vaisseaux et des tubes urinifères, quelques granules pigmentés s'observent à l'intérieur des cellules épithéliales et dans la lumière des tubes (libres ou inclus dans les cylindres). La surrénale est pauvre en spongiocytes et le corps thyroïde paraît normal.

*Etude des extraits d'organe.* — Des fragments de foie, de rate, de rein et de glande surrénale prélevés deux heures après la mort ont été broyés frais ou après dessiccation à 56 degrés.

Extrait aqueux au dixième.

Recherche de l'action hémolytique de ces extraits sur 5 centimètres cubes de globules rouges déplasmatisés et lavés en suspension dans 5 centimètres cubes d'eau physiologique. Des doses croissantes d'extraits d'organes restent sans effet sur les globules rouges normaux et sur les globules de notre malade.

A volume égal, seul l'extrait de surrénale hémolyse les globules rouges normaux après un contact de trois heures (or, on connaît l'action hémolytique de l'adrénaline).

## OBSERVATION II

N. ., vingt ans. Engagé à dix-huit ans en 1914. En 1915 (décembre), étant en Guinée : fièvre bilieuse hémoglobinu-rique.

Séjour de quelques mois en France. En 1916 (novembre) arrive en Macédoine. Dès la fin de novembre, des accès avec hémoglobinurie se produisent. Entré à l'hôpital le 14 janvier 1917 Ictère conjonctival. Foie et rate : augmentation de volume.

Constipation, urines normales.

15 janvier à 14 heures 0 gr. 25 de quinine et à 16 heures même dose. A 16 h. 30 : 40 degrés de fièvre.

Deux vomissements dans la soirée.

16 janvier. — Urine de la veille et de la nuit.

Volume : 1 l. 250. Couleur noire comme du café.

A 14 heures, urines claires. Température : 36°8.

Pression artérielle : 12 et 15 au Pachon. A 18 heures : 38°5. Injection intra-veineuse de quinine, 1gr.50.

A 21 heures : 39°4, vomissements bilieux et glaireux.

17 janvier. — Urines de la veille et de la nuit : claires, épaisses, abondance des urates et des phosphates. Traces d'albumine. Elimination massive de quinine.

Les jours suivants la quinine est administrée per os (1 gr.50 par doses fractionnées). Trois poussées thermiques se produisent encore les 19, 21 et 23 janvier (ascension maxima : 39°8, 38°2, 37°4 ; avec hypothermie intercalaire : 36 degrés et 35°8). Après l'accès du 19 : urine ; volume : 1.100. Couleur : rosée ; pas de globules rouges dans les sédiments. L'état général s'améliore rapidement ; par la suite ni accès, ni hémoglobinurie.

. M.Porak compare la bilieuse hémoglobinurique et les manifestations d'auto-anaphylaxie au triple point de vue symptomatique, biologique et anatomopathologique.

Au point de vue clinique la bilieuse hémoglobinurique se déclare brusquement comme l'anaphylaxie et son évolution est aussi rapide. De plus on observe une rétrocession rapide des symptômes et

de l'hypotension artérielle sur laquelle, dit M. Porak, il ne faut pas trop insister étant donnée la fréquence de ce symptôme chez les paludéens fatigués par une campagne et en période intercalaire.

Au point de vue biologique les accidents sont brutaux, destruction globulaire massive suivie d'une anémie intense qui se répare rapidement. « Cette évolution rappelle encore la brusquerie et la brièveté des accidents de réinjection de sérum. »

Les extraits organiques frais, pas plus que le sérum des malades n'ont d'action sur les globules du malade et sur les globules de sujets sains.

Au point de vue anatomo-pathologique les lésions de folliculite de la rate rappellent toute rate infectieuse ; les macrophages, en abondance, déblayent l'hémoglobine mise en liberté par l'auto-anaphylaxie, quant aux lésions rénales ou hépatiques, elles semblent être secondaires, dues par exemple à l'action toxique de l'hémoglobine, action s'exerçant pendant un temps plus ou moins long sur ces organes.

De toutes ces constatations, M. Porak conclut que l'auto-anaphylaxie est à la base de la bilieuse hémoglobinurique, son action étant facilitée par le paludisme qui comme l'ont montré Baur et Etienne May fragilise les hématies.

Les preuves données par M. Porak ne sont pas absolues, il restait après ces observations à prouver qu'au cours du paludisme il se produit des modifications physiques aboutissant à un choc colloïdoclasique, tel qu'il fut observé au cours de

l'asthme (Widal, Lermoyez, Abrami et Joltrain) ou au cours de l'hémoglobinurie paroxystique *a frigore* par MM. Widal, Abrami et Brissaud.

C'est à MM. Abrami et Sènevet querevient le mérite d'avoir apporté cette preuve. Les modifications sanguines dans l'accès palustre avaient déjà été étudiées par M. Vincent qui a décrit la leucopénie de l'accès. On avait également observé de l'hypotension artérielle. Quant au choc hémoclasique typique il n'avait jamais été observé. MM. Abrami et Sènevet ont montré que c'est avant toute manifestation clinique de l'accès palustre qu'il faut chercher les modifications sanguines. Une fois l'accès déclaré, le choc est terminé. Cette étude nécessite donc un tâtonnement et ne peut être facile que chez les sujets qui présentent des accès réguliers, à heure fixe. Les résultats de ces auteurs ont été probants, la leucopénie, la baisse de la tension artérielle, les troubles de la coagulation sont aussi typiques qu'à la suite de toute injection de sérum hétérogène ; aussi, concluent-ils que l'hématozoaire quand il s'essaime dans le sang, avant de se fixer sur les globules rouges agit à la manière d'une véritable albumine étrangère ; les manifestations cliniques de l'accès palustre : Frisson, chaleur, sueurs, étant observées à la suite d'injections de sérum ou de peptone.

La quinine est-elle capable de déterminer un choc colloïdoclasique, tout comme l'hématozoaire ? Chez le malade que nous avons étudié nous avons observé une chute très nette du nombre des globules blancs,

ceux-ci étant passés de 24.000 à 10.000 pour remonter ultérieurement. Par contre peu de modifications de la tension artérielle et peu de troubles de la coagulation. S'agit-il là de réactions d'ordre anaphylactique, cela est fort possible, mais il faut se rappeler qu'avec la quinine ou l'antipyrine les accidents débutent en général avec une rapidité telle que le choc peut à peine être décelé. Notre constatation montre que la quinine à forte dose tout comme un accès palustre peut déterminer un choc hémoclasique.

Enfin l'étude complète des propriétés du plasma sanguin chez le malade dont l'observation est relatée plus haut nous a permis de faire une constatation d'un autre ordre : C'est la présence constante chez lui d'une iso-sensibilisatrice.

Les recherches de Widál et Weissebach ont montré que, lorsqu'on étudie les lysines du sérum sanguin au cours des états anémiques, la constatation d'une antolysine libre est exceptionnelle et que celle d'une isolysine, quoique plus fréquente, n'en est pas moins fort rare. Par contre on décèle beaucoup plus souvent une iso-sensibilisatrice, la quantité de complément présent dans le sérum étant insuffisante pour que l'isolysme puisse agir *in vitro*. D'où la nécessité d'y ajouter du complément de cobaye. La présence d'une iso-sensibilisatrice chez un malade faisant des accès d'hémoglobinurie au cours d'un paludisme chronique a-t-elle une réelle importance ? Nous le pensons.

Ce processus d'hémoglobinurie est analogue à l'hémoglobinurie paroxystique *a frigore*, il est dû à une hétéro-colloïdoclasie. De plus il peut être comparé à un accès d'asthme ou à une anaphylaxie alimentaire.

Les travaux récents de M. Bezançon et de Jong ont montré que si les manifestations anaphylactiques étaient fréquentes à l'origine de l'accès d'asthme, tout comme dans le cas classique de Widal et de ses élèves, ne faisait pas un accès d'asthme qui voulait, et que le rôle du terrain devait être envisagé. Chez tous les asthmatiques on trouve une lésion pulmonaire sous forme de sclérose consécutive à une maladie aiguë ou chronique ayant lésé le parenchyme pulmonaire.

De même pour les anaphylaxies d'origine alimentaire il existe souvent une minime lésion hépatique, permettant le passage dans l'organisme d'albumines incomplètement transformées et qui à la longue sensibiliseront le malade. Ces faits décrits sous le nom d'insuffisance protéo-pexique du foie par M. Widal, Abrami et Ivanesco sont facilement mis en évidence par l'épreuve de l'hémoclasie digestive.

Au cours des hémoglobinuries paroxystiques *a frigore* le complexe hémolytique présente la propriété d'être disloqué par le froid, qui met en liberté une sensibilisatrice. Il en est de même au cours des hémoglobinuries du paludisme. La présence constante d'une iso-sensibilisatrice est peut-être le témoin de cette aptitude du complexe hémolytique à se laisser

disloquer facilement. Nous posons simplement la question sans pouvoir encore la résoudre.

Quelle est donc la pathogénie de l'accès de bilieuse hémoglobinurique ? trois hypothèses peuvent être envisagées.

1° La quinine est à l'origine de la bilieuse hémoglobinurique. Nous avons vu plus haut qu'elle avait un rôle très net sur les hématies, les fragilisant comme l'ont montré MM. Baur, Bocca et Tulasme. Son rôle est considéré comme capital dans la bilieuse hémoglobinurique par MM. Vincent et Dopter, et par M. Marchoux. Cet auteur invoque en faveur de la théorie quinine deux arguments : 1° l'administration de la quinine au début de l'accès paludéen ; 2° la rétention de quinine pendant la crise hémoglobinurique. Le premier argument ne s'oppose pas à notre observation, nous avons vu notre malade n'avoir d'accès hémoglobinurique que lorsqu'il prenait de la quinine et ne pas en avoir la seule fois où il remplaça la quinine par de l'aspirine. Les faits de M. Armand Delille, Paiseau et Lemaire, pour ne citer que ceux-là, montrent également que leurs malades avaient tous été fortement quininisés ;

2° Le paludisme seul est à l'origine de la bilieuse hémoglobinurique. Les deux observations de M. Porak montrent que la bilieuse peut se produire sans que les malades aient reçu de quinine. Le rôle du paludisme s'explique aisément. Il s'agit de malades, vieux paludéens qui se sont sensibilisés peu à peu contre l'hématozoaire. Les accès de la période secon-

daire aboutissent à une colloïdoclasie qui, au lieu de se manifester seulement par des stigmates sanguins, aboutit elle-même à une dislocation du complexe hémolytique allant jusqu'à l'hémoglobininurie par mise en liberté de la sensibilisatrice;

3° Il s'agit de phénomènes mixtes dus à la quinine et au paludisme associés. C'est dans ce cadre que rentre la majorité des cas observés. Que voyons-nous chez notre malade qui à cet égard est un cas schématique ?

Un accès non traité par la quinine ne donne pas d'hémoglobininurie. Une forte prise de quinine en dehors d'un accès ne donne aucun accident. Par contre si le malade prend de la quinine au cours d'un accès, il présente une crise hémoglobininurique fort nette. Presque tous les cas publiés, sont ceux de malades ayant été traités par la quinine. Celle-ci, d'après les travaux que nous avons cités, agit en fragilisant les hématies et permet leur destruction plus rapide par la sensibilisatrice, mise brusquement en liberté au cours de l'accès palustre.

---

## CONCLUSIONS

---

Nous avons eu l'occasion d'observer un malade qui présentait un accès de bilieuse hémoglobinurique chaque fois qu'il faisait un accès palustre traité par la quinine.

Un accès traité par l'aspirine ne fut pas suivi d'hémoglobinurie.

Une forte prise de quinine en dehors de tout accès n'a pas amené d'hémoglobinurie.

Cette observation nous porte donc à penser que la bilieuse hémoglobinurique est un syndrome d'hémolyse massive résultant d'un bouleversement du complexe hémolytique du sérum sanguin par l'hématozoaire, mais que cette hémolyse se produit beaucoup plus facilement si les hématies ont été fragilisées par la quinine.

Enfin la constatation que nous avons pu faire de la présence constante dans le sérum de notre malade d'une iso-sensibilisatrice fait que nous nous demandons si la présence de cette iso-sensibilisatrice ne traduit pas la fragilité du complexe hémolytique.

Vu : le Président de la thèse,  
LETULLE

Vu : Le Doyen,  
ROGER

Vu et permis d'imprimer  
Le Recteur de l'Académie de Paris  
P. APPELL

## BIBLIOGRAPHIE

---

- Paisseau*. — Article Biliéuse hémoglobinurique dans *Traité*:  
Sergent, Ribadeau-Dumas, Babonneix, t. XIV,  
p. 441.
- Widal, Abrami et Brissaud*. — L'hémoglobinurie paroxys-  
tique « a frigore ». L'auto-anaphylaxie (*Semaine*  
médicale du 24 décembre 1913).
- Delille (Armand), Paisseau, Lemaire*. — Société médicale  
des Hôpitaux, 15 juin 1917.
- Ameuille, Sourdel, Marcorelle*. — Société médicale des  
Hôpitaux, 31 mai 1918.
- Porak (René)*. — Société médicale des Hôpitaux, 31 mai 1918.
- Baur, Bocca, Tulasme*. — Société médicale des Hôpitaux,  
8 mars 1918.
- May (Etienne)*. — Société médicale des Hôpitaux, 22 février  
1918.
- Bénard (R.)*. — L'hémoglobinurie paroxystique (*Journal*  
médical français, novembre 1920).



